Metabolic Integrations

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته .. بِسۡمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحۡمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

بدأنا الكلام عن ال well-fed state في ال Feed-Starve Cycle واتكلمنا عن ال glucose.

طب what about the other food components؟

ال fat بيبقى **chylomicrons** absorbed in the form of، ودول عن طريق ال **Lipoprotein Lipase** اللي موجود في ال muscles and adipose tissue extrahepatic tissues especially بيتكسروا إلى fatty acids و glycerol -*fatty acids are mostly taken up by the tissue* والـ *glycerol* بيفضل *في ال circulation وأكتر organ بياخده هو ال liver*- ويتفضل ال **chylomicron remnants**، ودول بياخدهم ال liver.

ال fatty acids اللي خدها ال adipose tissue دي يعمل بيها إيه؟ هل يطلع منها energy؟ لأ طبعا، قلنا ال ***glucose هو ال major source of energy***، إنما بيخزنها على هيئة **TAG**. وال adipose tissue لازم ياخد glucose عشان يعمل **glycerol 3-phosphate** ويقدر يعمل ال TAG.

قلنا إن ال glucose اللي راح ال liver ده بيديني glycogen إنما كمان بيديني fatty acids "lipogenesis" و glycerol 3-phosphate وبعدين أعمل منه TAG، وده بيخرج من ال liver على هيئة **VLDL**. يبقى بردو ال level of VLDL في ال well-fed state بيزيد.

طب هل فيه lipogenesis في ال adipose tissue؟ قلنا في ال humans بالذات لأ. فال fatty acids دي جاية من ال chylomicrons أو VLDL.

إيه اللي بيحصل لل dietary proteins في ال well-fed state؟

طبعا بصفة عامة ال proteins بيتكسروا ل amino acids واللي باستمرار يحصلهم anabolism؛ طبعا بدرجات مختلفة حسب كميتهم. ***إنما ال catabolism بتاعهم بيحصل بالذات في ال well-fed state***، إشمعنى؟ ده أن ال **Km** بتاع ال **deaminases** اللي بيعملوا deamination لل amino acids عشان يعملوا further catabolism عالي، وبالتالي مش هنبتدي نكسر في ال amino acids إلا إذا كان ال level بتاعهم عالي. لو كان ال level is low هيشتغل عليهم **Aminoacyl-tRNA Synthetase** بتاع ال protein synthesis لأن ال **Km** بتاعه low. وبالتالي سواء ال amino acids قليلين أو كتير إحنا بنصنع منهم proteins -طبعا هنصنع أكتر لو كان ال level of amino acids is high- ودي مصلحة ليا طبعا إن عملية التصنيع تبقى أساسية بالنسبة لي إنما عملية التكسير مش بسمحلها إلا لو عندي excess amino acids.

طبعا ال keto acids الناتجة من ال amino acids catabolism بتبقى mostly converted to glucose وجزء منها بيتحول ل fatty acids وبعدين TAG. وباقي ال amino acid catabolism بيطلعلي urea و carbon dioxide و water.

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

<u>طيب what about lactate اللي بييجي من ال glycolysis في ال RBCs؟</u>

بيروح ال liver وبعدين يا ترى هل بيحصلها gluconeogenesis في ال well-fed state؟ لأ، عشان ال hormonal balance لا يسمح، عندي insulin كتير و glucagon قليل. إنما يسمح بإني أكسره، يتحول ل pyruvate وبعدين يبقى oxidized بالذات فين؟ مين أكتر organ بيستعمل ال lactate بكثرة؟ ال heart.

فال lactate اللي جاي من ال RBCs وكذلك ال glycerol اللي جاي من ال fats لا يستعملوا في ال gluconeogenesis في ال well-fed state.

<u>Early Fasting State:</u>

بتبدأ من نهاية ال well-fed state لمدة **12-24 h**.

هنا ال blood glucose بيبتدي يقل فيقل ال **insulin** ويزيد ال **glucagon**. وبالتالي بيبتدي ينشط عمليات ال glycogenolysis وال gluconeogenesis: to supply blood glucose. <u>مين يا ترى أكتر؟</u> ال glycogenolysis فأنا كده مابأذيش الجسم، أنا بستعمل اللي خزنته قبل كده. *إنما ال* gluconeogenesis *بتؤذي الجسم يا ولاد لأنها بتكسر ال proteins فيستحسن مستعملهاش إلا لو اتزنقت خلاص.*

لكن في الواقع ال two processes بيحصلوا من نهاية ال well-fed state مع بعض ولكن ال glycogenolysis أكتر في الأول. إنما ماننساش إن ال liver glycogen بيخلص في خلال **12-18 ساعة** وكل ما بينقص ال glycogen كل ما معدل ال glycogrnolysis بيقل ويعوضه ال gluconeogenesis.

*<u>طبعا إيه اللي كان بي supply ال blood glucose في ال well-fed state؟</u> ال diet. هنا بقى مفيش dietary carbohydrates إنما we have to maintain the blood glucose لأن كل ال tissues محتاجة glucose طبعا بدرجات مختلفة. ال RBCs عايزة glucose باستمرار، وال brain إلى حد كبير إلا لو كان فيه prolonged fasting، وحتى باقي ال tissues اللي مش محتاجة glucose باستمرار ك major source of energy بردو عايزين glucose باستمرار *to supply oxaloacetate عشان ال citric acid cycle*.

وفي نفس الوقت بيقل ال uptake of glucose by tissues وال oxidation وال glycogenesis وال lipogenesis، وده بيتم نتيجة نقص ال **insulin**. ال uptake بيقل خصوصا في ال adipose tissue وال muscles لأن دول فيهم **GLUT-4** اللي ال insulin بيوديه لل cell membrane.

في أول المرحلة دي، ال lipolysis مابيبقاش لسه ابتدى يشتغل أوي. فال fatty acids بجيبهم من ال VLDL وبقايا ال chylomicrons إذا كانت لسه موجودة، لأن هل يا ترى في نهاية ال 4 ساعات بتوع ال well-fed state بيبقى كل ال chylomicrons خلص؟؟ لأ ده ممكن يفضل في الدم ل 10 ساعات بعد أكلة كويسة. وال fatty acids دي هي اللي بعملها oxidation: to supply energy to liver, muscles and adipose tissue.

ال catabolism of amino acids بيتدي يقل لأن تركيزهم قل. ودول يدوني glucose أو ketone bodies حسب هم glucogenic ولا ketogenic.

ال muscle glycogen is not affected في هذه المرحلة.

Prolonged Fasting:

أكثر من **24** ساعة.

ال blood glucose هنا هيقل شوية وده هيؤدي لنقص ال **insulin** أكثر وزيادة باقي ال **anti-insulins** بالإضافة إلى ال **glucagon**.

وده هيزود ال gluconeogenesis أكتر to keep the blood glucose. في المرحلة السابقة ال liver هو اللي كان بيعمل gluconeogenesis لكن هنا ال liver وال kidney الاتنين بيساعدوا بعض في عملية ال gluconeogenesis. وطبعا مصدر ال gluconeogenesis الأساسي هنا ال amino acids بالإضافة لل glycerol وال lactate.

وطبعا ال uptake وال oxidation وال glycogenesis وال lipolysis بيقفوا تماما أو بيقفوا إلى حد كبير.

بالنسبة لل fat ال lipolysis بيزيد جدا في ال adipose tissue، ال TAG اللي كنت مخزنه قبل كده في ال well-fed state يتكسر ويديني glycerol & Fatty acids، ال glycerol يروح ال circulation وال liver ياخده ويعمله gluconeogenesis، وال fatty acids تزيد أوي في ال circulation ودي معظمها بتروح ال liver وبت supply energy to the liver. ومانساش إن صحيح ال fatty acids نفسهم ماينفعوش لل gluconeogenesis -لأنهم بيتكسروا ل acetyl coA اللي مش ممكن أعمل منه glucose- إنما ال fatty acid oxidation بيساعد ال gluconeogenesis، إزاي؟ By supplying ATP which is required for gluconeogenesis.

ال fatty acids في ال liver بتطلع كمان acetyl coA عشان أعمل ketone bodies ودي هتروح لل circulation وال other tissues including muscles وتديني energy هناك.

وممكن كمان ال muscles and other tissues تاخد شوية fatty acids عشان تطلع جزء من ال energy.

وبكده ال **major source of energy for muscles** طبعا فيما عدا during exercise **هيبقى fatty acids and ketone bodies**، وده بيقلل ال glucose oxidation. *لكن دول ماينفعوش during severe muscular exercise، ليه؟ لأن فيه anaerobic conditions.*

ال brain كان dependent على ال glucose as the only source of energy ولكن في ال prolonged fasting لما يزيد عن **3 أيام** يبتدي يستعمل ال ketone bodies، ويزود استعمالهم مع مرور الوقت ويقلل استهلاك ال glucose بحيث في الآخر يبقى **25%** بس من ال energy جاي من ال glucose و **75%** من ال ketone bodies.

ال proteins بردو تتكسر وتديني amino acids اللي بعمل بيهم gluconeogenesis ويدوني glucose، وطبعا بيدوني urea في الآخر.

ال lactate اللي جاي من ال RBCs أو من ال muscles في ال exercise بيحصله بردو gluconeogenesis ويطلع glucose يروح لل circultion، وده بيعملي ال Cori's cycle.

*ال muscles ممكن كمان تاخد energy من ال amino acids جزئيا، وال aa. بعد كده تطلع من ال muscles على هيئة **glutamine** أو **Alanine**، ال glutamine بيروح لل kidney وهو مهم جدا to fight acidosis، وفي ال intestine ال glutamine بيتحول إلى alanine وناخد منه energy بال glutaminolysis، وال alanine بعد كده يروح للدم ثم ال liver ويعمل gluconeogenesis ويعملي ال glucose-alanine cycle.*

Early Refed State:

أول ساعة مثلا.

ال metabolism بتاع ال TAG وال amino acids بالضبط زي ال well-fed state.

ولكن إن ال liver ياخد ال glucose ده بيبقى **poor** مع إن بيبقى فيه glucose كتير، ليه؟ لأن ال uptake of glucose بيعتمد على وجود ال **glucokinase** اللي هو **inducible enzyme**، وإحنا في ال fasting state ال enzyme ده كان **repressed**.

وفي نفس الوقت ال gluconeogenesis ما زال مستمر، لسه ال enzymes بتاعته موجودة نتيجة induction في ال fasting state، وبيكسر ال lactate & amino acids ويحولهم إلى glucose ثم glycogen مش *blood glucose لأن إحنا مش محتاجينه في الدم على أي حال.*

بعد شوية طبعا ال **insulin** بيتدي يظهر ويوقف هذه العملية تماما.

Source of Energy in Muscular Exercise

هنقسم ال muscular exercise إلى نوعين: aerobic & anaerobic.

Anaerobic Exercise:

إمتى نسميه anaerobic؟ لما يكون فيه very low oxygen supply وده في حالة ال very severe muscular exercise زي sprinting؛ واحد يجري 100 m، أو weight lifting. لأن ال muscle contraction بيقفل ال blood vessels وبالتالي ال oxygen supply بيقل جدا.

إيه مصادر ال energy؟

ماينفعش طبعا ال glycolysis بالطريقة العادية اللي بت supply عدد كبير من ال ATP.

- المصدر الأول هو ال **creatine phosphate** لأنه جاهز للاستعمال -طبعا المصدر المباشر هو ال ATP بس مين بيرجعلي ال ATP اللي بيستهلك على طول عشان إحنا مش بنخزن ATP؟- فال creatine phosphate بي regenerate ال ATP ويتحول ل **creatine** بال **creatine kinase**.
- المصدر التاني هو ال glycogenolysis؛ طبعا glycolysis followed by، *لأن ال glycogenolysis هو تكسير ال glycogen ل glucose 6-phosphate بال phosphorylase وده لوحده مش بيستهلك ولا بيدي energy.* وبعدين أعمل بيه إيه؟ أكمل بيه glycolysis. بس إحنا هنا under anaerobic conditions فهوصل بيه ل lactate. ويطلع كام ATP؟ **3** مش 2، لأننا وفرنا استعمال ال **hexokinase** في الأول لأننا بدأنا ب glucose 6-phosphate. ودي ميزة إني كنت مخزن glycogen، لأنه إداني **50% زيادة ATP**.

:Aerobic Exercise

وده بيبقى moderate exercise أو long-distance running.

- المصدر الأول بيبقى TCA cycle and glycolysis followed by glycogenolysis *لأن عندي oxygen.* ومانتساش *إن هنا ال exercise translocates **GLUT-4** to plasma membrane independent of insulin* عشان يدخل ال glucose بسرعة. ودي إحنا بناخدها advantage عند ال **diabetics** وبننصحهم يعملوا exercise عشان نساعدهم على استهلاك ال glucose.
- فيه مصدر مهم بردو وهو ال lipolysis في ال adipose tissue، فال free fatty acids وال ketone bodies يروحوا ال muscles وممكن أستعمل كمان ال TCA cycle.
- إنما فيه مصدر آخر بقى وهو ال oxidation of branched chain amino acids بالذات وده بيديني طبعا ammonia و α-keto acid بال deamination وبكسر ال α-keto acid وفي النهاية ال ammonia دي مع جزء من ال α-keto acid تديني alanine يروح لل liver يحصله gluconeogenesis. إشمعنى ال branched chain amino acids؟ عشان هم long chain نسبيا في نفس الوقت وكل مازادت ال carbons كل ما كان ممكن أحصل على energy أكتر. مين هم ال BC aa؟ Valine, Leucine & Isoleucine. ال leucine is ketogenic مايديش glucose خالص إنما بردو يديني energy كويسة جدا من تكسيره.

Metabolic Integrations during Pregnancy

ال placenta لها القدرة على استهلاك ال glucose بال glycolysis وتنتهي ب lactate، *مابتستهلكش oxygen كتير عشان تسيبه لل fetus يستعمله.*

ال lactate جزئيا بيروح لل fetus وممكن يعتبره source of energy، وجزئيا بيروح لل liver of the mother ويعمل glucose "Cori's Cycle".

إيه مصادر ال energy لل fetus؟

1. أهم مصدر ال **glucose**. وال fetus لما ياخد glucose كتير من ال mother يعرضها ل hypoglycemia، فال normal fasting glucose level of a pregnant woman أقل من الطبيعي.
2. بالإضافة لل glucose فيه ال **lactate** اللي جاي من ال placenta.
3. وكذلك ال **amino acids** وال **fatty** acids وال **ketone bodies** اللي بياخدهم من ال mother، فهنشوف كمان شوية إنها معرضة لل ketosis.

إيه أسباب ال ketosis في ال pregnancy؟

أولا لأنها معرضة ل hypoglycemia فيقل ال **insulin** ويزيد ال **glucagon** وبكده يزيد ال lipolysis في ال adipose tissue، وبالتالي ال fatty acids اللي طالعة تروح لل liver وتعمل ketone bodies.

ال placenta كمان بتطلع نوعين من ال hormones: **Placental Lactogen** -وده شبيه بال prolactin- وبتطلع **Progesterone** & **Estrogens**. ودول يعملوا insulin resistance فيزيد ال ketosis. طبعا ال estrogen and progesterone دول steroid hormones فبيتصنعوا من ال cholesterol اللي بييجي من ال LDL، *ال placenta فيها LDL receptors كتير*. وطبعا ال major estrogen of the placenta is Estriol.

ال glucose tolerance بالتالي بيبقى قليل، فهي معرضة لل Gestational Diabetes. إفراز ال insulin قليل وفيه ضده حاجات تمنع ال activity of insulin فتعمل insulin resistance.

وممكن كمان ال pregnant woman تبقى معرضة ل Renal Glucosuria؛ حوالي **20%** بيجيلهم وده مالهوش علاقة بال diabetes ده عيب في ال kidney. سببه في الأغلب زيادة ال Glomerular Filtration Rate (GFR).

Metabolic Changes during Lactation

ال placental hormones بت mammary gland promote development of، وكمان بتعمل induction ل **Lipoprotein Lipase** في ال mammary gland عشان أسحب fatty acids من ال TAG في الدم.

أثناء ال lactation ال mammary gland بتعمل lactose من ال glucose عشان يبقى secreted into milk. وال glucose كمان fatty acids partly supplies عشان نعمل ال TAG اللي موجود في ال milk عشان ال infant ياخد a good supply of energy.

فال fatty acids دول جزئيا جايين من ال de novo synthesis من ال glucose في ال mammary gland وجزئيا من ال chylomicrons وال VLDL بال lipoprotein lipase. يعني هل أنا باخد TAG جاهز من الدم لل milk؟ لأ أنا بصنع ال TAG في ال mammary gland.

ال mammary gland كمان بتاخد amino acids وتصنع منها milk proteins؛ ال **casein** بالذات ده موجود في ال milk بس. ال albumin وال globulin ممكن يكونوا جايين من ال blood. فيه كمان **immunoglobulins** بيكونوا موجودين في ال milk ودول مهمين *to confer immunity to the infant* ودول mostly نوعهم **IgA** "secretory" جايين من ال B-lymphocytes.

لو بقي ماكانش عندي <u>enough supply of glucose, fat, amino acids يحصل إيه؟</u> يحصل تكسير للدهون المخزنة "lipolysis" وللبروتينات "proteolysis" في جسم الأم و gluconeogenesis. وفي نفس الوقت دول مش بيقدروا يعوضوا الفرق فيدوني poor milk quality وكمان يحصل maternal malnutrition. *وعشان كده لازم الأم باستمرار تاكل كفاية عشان تعوض الأكل اللي هينزل في اللبن.*

ال breast كمان secretes حاجة اسمها (**PTHrP**) **Parathormone Related Protein** وده شبيه بال PTH وبي promotes the absorption of Ca and Phosphate من ال intestine. ولو ماكانش فيه Ca and phosphate كفاية في الأكل يحصل bone resorption.

<u>Metabolic Integrations in Chronic Alcoholism</u>

أولا ال (ethyl alcohol CH_3-CH_2OH) ethanol هو ال alcohol اللي الناس بتشربه واللي إحنا بنقول عليه حرام، مش أي alcohol حرام لأن الباقي أصلا toxic.

ال **ethanol** في ال liver بال **Alcohol Dehydrogenase** بيتعمله oxidation بـ **NAD^+** هو ال hydrogen carrier- ويتحول ل **Acetaldehyde**.

ال **Acetaldehyde** هو السبب في ال nausea وال flushing وال tachycardia اللي بتحصل في الناس اللي بيشربوا alcohol.

ال **acetaldehyde** بيتعمله further oxidation بال **Aldehyde Dehydrogenase** ويتحول ل **Acetate** "بندخل H_2O وبعدين نشيل 2H على **NAD^+**".

ال **acetate** بال **Acetate Thiokinase** يديني **Acetyl CoA** واللي بستعمله ك source of energy في ال TCA cycle. فال alcohol can be a good source of energy ويديني **7 Kcal/gm**.

ونتيجة لذلك إحنا حولنا **NAD^+** ل **NADH** في خطوتين وده بيزودلي ال **$NADH/NAD^+$ Ratio** ودي أحد مشاكل ال ethanol.

الناس اللي عايزين يبطلوا alcohol بيستعملوا **Disulfiram** وده بيعمل inhibition لل **Aldehyde Dehydrogenase** فال acetaldehyde يزيد ويعمل nausea و flushing أكتر فيبتدي يبطل ال alcohol.

<u>إيه ال metabolic changes اللي بتنتج من استعمال ال alcohol؟</u>

زيادة ال $NADH/NAD^+$ Ratio هو الأساس:

- ال **oxaloacetate** يتحول ل **malate** فيقل ال gluconeogenesis ويعمل Fasting Hypoglycemia.
- ال **pyruvate** يتحول ل **lactate** ويعمل Mild Lactic Acidosis وده يعمل Hyperuricemia *"ال metabolic acidosis عامة بتعمل hyperuricemia عشان فيه competition بين ال organic acid وال uric acid في ال secretion".*
- هيوقف ال TCA cycle لأن خلاص مالهاش لازمة عشان هي محتاجة **NAD^+** وال **NAD^+** اتحول ل **NADH**.
- وكذلك ال fatty acid oxidation يقف ويعمل Fatty Liver.
- وفي نفس الوقت ال **acetyl coA** اللي طلع في الآخر ممكن يتحول ل **Fatty acids** ثم **TAG** ويؤدي بردو ل Fatty Liver.
- وبردو ال **acetyl coA** يعمل **cholesterol** كتير ويعمل Hypercholesterolemia.
- زيادة ال **TAG** وال **cholesterol** في الدم يؤدي ل Atherosclerosis. بالأخص كمان لأن ال **HDL** بيقل مع استعمال ال alcohol والسبب مش معروف.
- ال alcohol كمان بيزود ال (**γ-Glutamyltransferase**) GGT فتقدر تعرف إذا كان العيان بطل alcohol ولا لأ.
- آخر كلمة، ال **acetaldehyde** اللي طلع ممكن يسيب ال liver ويروح لل extrahepatic tissues ويحصله oxidation ومايتحولش ل ketone bodies. فبالرغم من إن عندي acetyl coA كتير إلا إنه مابيعملش ketone bodies في ال alcoholism بالذات.

ويبقى كده فاضل ال metabolic integrations during stress نكمله المرة الجاية إن شاء الله...